DIE WIRKUNG VON BROMOCRIPTIN AUF PLASMARENINAKTIVITÄT UND ALDOSTERONSEKRETION BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE UND PROLACTINOM

Martina - Heidrun Albus

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0026

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt / M.
Abteilung für Endokrinologie
(Leiter : Professor Dr. K. Schöffling)

Die Wirkung von Bromocriptin auf Plasma - reninaktivität und Aldosteronsekretion bei Patienten mit Akromegalie und Prolactinom

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Martina - Heidrun Albus
aus Bad Homburg v.d.H.

Frankfurt am Main 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H.-J. Müller
Referent: Prof. Dr. med. K. Schöffling
Koreferent: Dr.-Ing. L. Träger
Tag der mündlichen Prüfung: 3.2.1983

Druck: Dipa - Druck, 6000 Frankfurt, Tel. 55 61 88

Ich widme die vorliegende Arbeit

meinen Eltern.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Renin	1
1.2.	Aldosteron	1
1.3.	Renin - Angiotensin - System	1
1.4.	Dopamin	3
1.5.	Bromocriptin	4
1.6.	Metoclopramid	5
2.	Fragestellung	7
3.	Methoden	9
3.1.	Untersuchungen bei Patienten mit Akromegalie und Prolactinom	9
3.1.1.	Patientenkollektiv	9
3.1.2.	Blutentnahmen	10
3.1.3.	Belastungstests	11
3.1.3.1.	Furosemidbelastung (Lasix®)	11
3.1.3.2.	Metoclopramidbelastung (Paspertin®)	12
3.2.	Metoclopramidbelastung bei Normalpersonen	12
3.3.	Laboratoriumsmethoden	12
3.4.	Statistik	13
4.	Ergebnisse	14
4.1.	Ergebnisse der Furosemidstudie	14
4.1.1.	Aldosteron und PRA bei Patienten mit Prolactinom	14
4.1.2.	PRA bei Patienten mit Akromegalie	15
4.1.3.	Aldosteron bei Patienten mit Akromegalie	16
4.1.4.	Wachstumshormon und Prolactin	17
4.1.5.	Cortisol bei Patienten mit Akromegalie	19
4.1.6.	Einfluß auf Blutdruck und Puls	20
4.1.7.	Verhalten von Kalium- und Natriumausscheidung	21

		Seite
4.1.8.	Verhalten der Kreatininclearance	21
4.2.	Ergebnisse der Metoclopramidstudie	23
4.2.1.	Aldosteron	23
4.2.2.	PRA	23
4.2.3.	Prolactin und Wachstumshormon	27
4.2.4.	Cortisol	29
4.2.5.	Thyreotropin (TSH)	30
4.2.6.	Verhalten von Kalium- und Natriumausscheidung	31
5.	Diskussion	32
5.1.	Furosemidstudie	32
5.2.	Metoclopramidstudie	34
6.	Zusammenfassung	39
7.	Literaturverzeichnis	40
8.1.	Klinische Daten der untersuchten Patienten	
8.2.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	

1. EINLEITUNG

1.1. RENIN

Renin, ein proteolytisch wirksames Enzym mit einem Molekulargewicht von ungefähr 45000, wird im juxtaglomerulären Apparat der Niere gebildet und sezerniert. Es spaltet aus dem in der Leber gebildeten Tetradecapeptid Angiotensinogen das inaktive Decapeptid Angiotensin I ab, aus dem in der Lunge unter Vermittlung des sogenannten Converting - Enzyms das hormonell aktive Octapeptid Angiotensin II entsteht (Oparil und Haber 1974).

1.2. ALDOSTERON

Aldosteron ist ein Steroidhormon mit einem Molekulargewicht von 360,4, das in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (NNR) gebildet und sezerniert wird. Aldosteron beeinflußt im wesentlichen den Ionenaustausch im distalen Tubulus der Niere (Vander 1967), seine Wirkung ist jedoch im gesamten Nephronbereich vorhanden (Hierholzer 1967). Natrium- und Chloridionen werden rückresorbiert, im Gefolge davon wird Wasser retiniert, und im Austausch dazu werden Kalium- und Wasserstoffionen ausgeschieden.

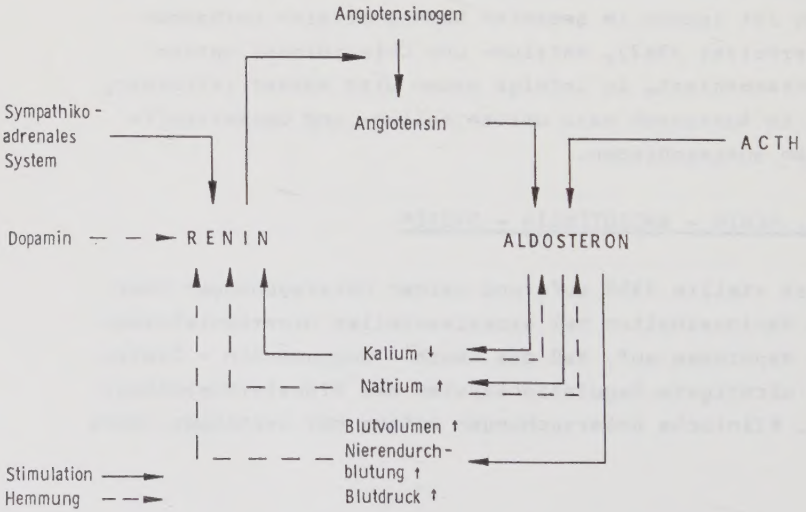
1.3. RENIN - ANGIOTENSIN - SYSTEM

Gross stellte 1958 aufgrund seiner Untersuchungen über das Reninverhalten bei experimentellen Hypertonieformen die Hypothese auf, daß das Renin - Angiotensin - System das wichtigste Regulationssystem der Aldosteronsynthese sei. Klinische Untersuchungen Anfang der sechziger Jahre

schienen seine Hypothese zu bestätigen, so daß zunächst an seiner Konzeption fast uneingeschränkt über ein Jahrzehnt festgehalten wurde (Davis et al. 1971, Ganong et al. 1971).

In der Folgezeit zeigte sich jedoch, daß dieses einfache Schema nicht ausreicht. Coghlan et al. (1979) geben einen Überblick über Zustände, bei denen die Angiotensin - Aldosteron - Beziehung unterbrochen wird, wozu maligne Hypertonie, orthostatische Dysregulation, kongestive Kardiomyopathien, Behandlung mit ß - Blockern und die idiopathische bilaterale Nebennierenhyperplasie gehören.

Die in den siebziger Jahren gewonnenen Erkenntnisse lassen sich in einem erweiterten Regulationsschema der Aldosteronsekretion (Jungmann et al. 1982) zusammenfassen (Abb. 1) :



Angiotensin II, die Zunahme der Kalium- oder die Abnahme der Natriumkonzentration im Serum sowie ACTH bewirken eine direkte Stimulation der Aldosteronsekretion. Die Verminderung des Blutvolumens und/oder der Nierendurchblutung führen zu einem Anstieg der Plasmareninaktivität (PRA) und dadurch ebenfalls zu einer Stimulation der Aldosteronsekretion. Die Reninsekretion wird außerdem durch gesteigerte sympathiko - adrenale Aktivität stimuliert.
Auch mit diesem Regulationsmodell lassen sich jedoch Divergenzen zwischen Plasmarenin- und Aldosteronsekretion nicht erklären, wie sie z.B. von Denton et al. (1977) beschrieben wurden : Sie beobachteten bei Schafen, die über Parotisfisteln chronisch $NaHCO_3$ verarmten, nach 24- bis 72- stündiger Natriumkarenz, nach der Aufnahme von $NaHCO_3$ - Lösung eine sofortige Senkung der Aldosteronkonzentration, die nicht auf bekannte Stimulations- oder Hemmfaktoren zurückzuführen waren. Sie vermuteten die Aktion eines unbekannten Regulationsmechanismus in der Aldosteronsekretion, möglicherweise eines inhibitorisch wirkenden zentralvenösen Faktors.
Es zeigt sich, daß wohl alle bisherigen Modellvorstellungen zur physiologischen Regulation der Aldosteronsynthese zu einfach und daher unzureichend sind. Neben den bekannten Stimulatoren müssen noch weitere unbekannte Regulationsfaktoren eine Rolle spielen.

1.4. DOPAMIN

Dopamin ist neben Noradrenalin und Adrenalin das dritte endogene Katecholamin. Es wird im Organismus durch Decarboxylierung aus Dihydroxyphenylalanin (Dopa) gebildet und ist die direkte Vorstufe des Noradrenalin.

Als natürliche Substanz kommt Dopamin vorwiegend im Cytoplasma von sympathischen Nerven, in der Lunge, im Herzmuskel und in den Nebennieren vor. Eine wichtige Rolle spielt Dopamin im Gehirn, wo es in bestimmten Regionen als Neurotransmitter fungiert (Goldberg 1975). Seine Wirkung auf die Nierenfunktion, Zunahme der Nierendurchblutung mit Steigerung der Diurese und vermehrter Natrium- und Kaliumausscheidung, sind von Augustin (1977) eingehend untersucht worden.
In einer Reihe von Untersuchungen wurde vermutet, daß Dopamin ein physiologischer Inhibitor der Renin- und Aldosteronsekretion sein könnte (Cuche et al. 1972, Jax et al. 1975, Blair et al. 1977). Welche Beziehungen zwischen Dopamin, Renin und Aldosteron genau bestehen, ist jedoch bisher noch nicht eindeutig geklärt worden.

1.5. BROMOCRIPTIN

Das semisynthetische Ergoalkaloidderivat Bromocriptin, 2 - Br - alpha - ergocriptin (Pravidel^{R}), wurde von Flückinger und Wagner (1968) als Inhibitor der Prolactinsekretion in der Hypophyse entwickelt. Sein Wirkungsmechanismus wurde später als langdauernde dopaminerge Stimulation beschrieben (Corrodi et al. 1973, Fuxe et al. 1974, 1978, Clark et al. 1978).
Klinisch findet Bromocriptin bei verschiedenen Zuständen von Hyperprolactinämie Verwendung (Del Pozo et al. 1972, 1974, Thorner et al. 1974, 1975, 1980, Thorner und Besser 1977, 1978).
1972 entdeckten Luizzi et al., daß L - Dopa bei einem Teil der akromegalen Patienten zusätzlich zu Prolactin auch die pathologisch erhöhten Wachstumshormonwerte senken kann. Wegen der kurzen Halbwertszeit konnte mit

L - Dopa jedoch keine stabile Suppression erzielt werden. Seit 1975 wird Bromocriptin auch in der Akromegalielangzeittherapie angewandt (Camanni et al. 1975, Althoff et al. 1975, 1978, 1982, Thorner et al. 1975, 1980, Thorner und Besser 1976, Schwinn et al. 1977, Wass et al. 1977, Besser et al. 1978). Althoff et al. (1982) konnten nach einem Behandlungszeitraum von etwa 6 Jahren über eine positive Beeinflussung des Hypersomatotropismus und seiner klinischen Symptomatik berichten. Eine effektive Langzeitsuppression der Wachstumshormonspiegel scheint bei einem Teil der Patienten möglich. Eine partielle Involution des Hypophysenprozesses wird vermutet (Wass et al. 1979, Gonzales - Rasche 1980).

Ein hemmender Einfluß von Bromocriptin auf ACTH (Benker et al. 1976, Lamberts und Birkenhäger 1976, Kennedy et al. 1978, Krieger et al. 1979, Stahnke et al. 1979, Lamberts et al. 1980, Adams et al. 1981, Winkelmann et al. 1981), und auf TSH (Miyai et al. 1974, Köbberling et al. 1979, Thorner et al. 1980) ist beschrieben, jedoch nur bei einigen Patienten mit hypophysär - hypothalamischen M. Cushing therapeutisch genutzt worden (Kennedy et al. 1978).

1.6. METOCLOPRAMID

Das Procainderivat Metoclopramid (Methoxy - 2 - chlor - 5 - procainamid) ist ein in der Klinik seit langem verwendetes Antiemetikum und Adjuvans in der Röntgendiagnostik des Magen - Darm - Traktes (Justin - Besançon et al. 1964). Es beschleunigt die Magenentleerung , die Dünndarmentleerung und die Caecumfüllung durch verstärkte Peristaltik. Metoclopramid verstärkt auch die ösophageale Peristaltik und steigert den Tonus des un-

teren Ösophagussphinkters (Neeb und Grabner 1978). Die Magensäureproduktion wird nicht verändert (Cohen et al. 1976). Sowohl Atropin als auch Morphin hemmen die Metoclopramidwirkung, dagegen bleibt sie nach Vagotonie und Ganglienblockade erhalten. Hierauf stützt sich die Vermutung, daß Metoclopramid durch einen direkten Angriff an cholinergen Rezeptoren des Gastrointestinaltraktes seine Wirkung entfaltet (Hay 1976). Im Zentralnervensystem wirkt Metoclopramid als Dopaminrezeptorenblocker (Dolphin et al. 1975, Jenner et al. 1975, 1978, Peringer et al. 1976). Hierdurch lassen sich seine antiemetischen Eigenschaften, extrapyramidalen Symptome und die Stimulation der Prolactin - Sekretion erklären (Fang et al. 1977, Healy und Burger 1978, Aona et al. 1978, Neeb und Grabner 1978, Jeske et al. 1979, Jungmann und Schöffling 1982).
Eine Stimulation auch von TSH (Fang et al. 1977, Scanlon et al. 1979) und Wachstumshormon (Fang et al. 1977, Neeb und Grabner 1978, Cohen et al. 1979) durch Metoclopramid ist beschrieben worden. Ob Metoclopramid auf ACTH und Cortisol einen Einfluß hat, konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden.

2. FRAGESTELLUNG

1975 berichteten Edwards et al., daß eine niedrig dosierte akute oder kurzzeitige Gabe des Dopaminagonisten Bromocriptin bei Normalpersonen den Furosemid - induzierten Aldosteronanstieg verhindere, ohne die Plasmareninaktivität zu senken. Norbiato et al. beobachteten 1977, daß nach akuter Gabe des Dopaminantagonisten Metoclopramid bei Normalpersonen und Patienten mit Nebennierenhyperplasie die Aldosteronkonzentration zunimmt, ohne daß Veränderungen der Reninaktivität nachweisbar wären. Ähnliche Beobachtungen machten auch Carey et al. (1979) und Noth et al. (1980) : Nach Metoclopramidgabe stieg die Aldosteronkonzentration an, jedoch veränderten weder Bromocriptin noch Metoclopramid die Reninaktivität bei Dexamethason - supprimierten Normalpersonen, Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus und hypophysektomierten Patienten. Diese Beobachtungen führten zu der Vermutung, daß lediglich die Aldosteronsekretion und nicht das Renin - Angiotensin - System dopaminerg gehemmt würde (Carey et al. 1979, Whitfield et al. 1980). Im Gegensatz zu diesen Vorstellungen ließ sich jedoch zeigen, daß die exogene Dopaminzufuhr die Reninaktivität eindeutig supprimiert (Jax et al. 1975).

Die Frage nach der Wirkung von Bromocriptin auf die Hormonstimulation durch Metoclopramid wurde bisher nur für Aldosteron und Prolactin untersucht (Carey et al. 1980). Während bei Normalpersonen die exogene Dopamingabe die Metoclopramid - induzierte Freisetzung von Aldosteron ebenso aufhebt wie die von Prolactin (Carey et al. 1980, Sowers et al. 1981), schien eine kurzzeitige, niedrig dosierte Bromocriptineinnahme die Metoclopramidwirkung auf das Prolactin ungleich stär-

ker zu hemmen als die Aldosteronfreisetzung (Carey et al. 1980).
Die vorliegende Untersuchung soll zeigen, wie eine hochdosierte Langzeittherapie mit Bromocriptin bei Patienten mit Akromegalie und Prolactinom die Reninaktivität und Aldosteron in Ruhe, nach Orthostase, nach Furosemid- und Metoclopramidstimulation beeinflußt, und inwieweit dieser Bromocriptineffekt von der untersuchten Dosierung abhängig sein könnte. Eine weitere Untersuchung soll zeigen, wie sich eine einmalige intravenöse Metoclopramidgabe bei Normalpersonen auf Reninaktivität, Aldosteron, Wachstumshormon, Prolactin, Thyreotropin und Cortisol auswirkt.

3. METHODEN

3.1. UNTERSUCHUNGEN BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE UND PROLACTINOM

3.1.1. PATIENTENKOLLEKTIV

(Tab. A)
11 Patienten mit Akromegalie (9 Frauen, 2 Männer) im Alter zwischen 19 und 70 Jahren und 4 Patienten mit Prolactinom (2 Frauen, 2 Männer) im Alter zwischen 33 und 64 Jahren nahmen nach eingehender Aufklärung über das Ziel der Studie an unserer Untersuchung teil. Außer der in Tabelle A aufgeführten Hormonsubstitution wurden keine Medikamente eingenommen, von denen eine Wirkung auf Renin, Aldosteron oder die Nierenfunktion bekannt wäre.
Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag zwischen einem und sechzehn Jahren zurück. Alle Patienten wurden seit mehr als einem Jahr mit Bromocriptin (Pravidel^{R}, Sandoz AG) behandelt. Der Medianwert der Bromocriptindosis lag bei Patienten mit Akromegalie bei 15 mg/d, bei Prolactinompatienten bei 7,5 mg/d.
Die Wirksamkeit von Bromocriptin war bei 6 Patienten mit Akromegalie als befriedigend (Suppression des Wachstumshormons um mehr als 50% oder unter 10 ng/ml) und bei 3 Patienten als gut zu bezeichnen (unter 5 ng/ml). Bei 2 Patienten (E.b. und P.K.) war der Therapieerfolg unbefriedigend. Bei 3 Prolactinompatienten war das Prolactin unter der Therapie normalisiert, bei einem Patienten (H. - J.K.) war die Therapie nur befriedigend (Prolactin um 75% gesenkt, jedoch nicht normalisiert).

Bei den Patienten mit nur mäßiger Wirkung von Bromocriptin wurde die Therapie dennoch beibehalten, da erneuten ablativen Therapiemaßnahmen der ausdrückliche Wunsch der Patienten oder zwingende medizinische Gründe entgegenstanden.

3.1.2. BLUTENTNAHMEN

Die Blutuntersuchungen für Hormon- und Stoffwechseluntersuchungen wurden nach mindestens zwölfstündiger Nahrungskarenz vorgenommen, die Patienten hielten während der Versuchsdauer eine normale Kostform mit 150 bis 200 mmol NaCl ein. Die letzte Einnahme von Cortison und Thyroxin erfolgte 20 bis 24 Stunden vor Testbeginn. Eine eventuelle Fludrocortisontherapie wurde abgesetzt. Bei jedem Patienten wurden 4 Belastungstests, beginnend morgens zwischen 8^{00} und 8^{30} Uhr mit jeweils 240 min Dauer durchgeführt. Die einzelnen Belastungen fanden in folgendem zeitlichen Ablauf statt :

1. Furosemidbelastung (Lasix^{R}, Hoechst - AG)
   mindestens 4 Tage Pause
2. Metoclopramidbelastung (Paspertin^{R}, Kali - Chemie)

Nach vierzehntägiger Therapiepause wurden die beiden Belastungen wiederholt (Auslaßversuch).
Die Blutentnahmen erfolgten aus der Cubitalvene mit Hilfe einer Teflonkanüle (Braunüle^{R}, Braun AG, Melsungen).
Die Bromocriptintherapie wurde nach den 4 Belastungstagen mit einschleichender Dosissteigerung in der alten Dosierung weitergeführt.
Bei jeder Blutentnahme wurden Aldosteron, Prolactin (PRL), Wachstumshormon (HGH) und Cortisol bestimmt, außerdem nach Metoclopramid Thyreotropin (TSH). Für die Reninbestimmungen (PRA) wurden spezielle vorgekühlte Polypropy-

lenröhrchen mit jeweils 200 nl Na - EDTA verwendet. Alle Blutproben wurden bei 3000 U/min 20 min lang zentrifugiert, die Proben für Renin in einer Kühlzentrifuge. Anschließend wurde das Serum bzw. Plasma in Polypropylenröhrchen abpipettiert und bis zur Untersuchung bei - 18° C eingefroren. Aus den verschiedenen Urinsammelperioden wurden für K^+ und Na^+ Aliquote eingefroren. Für die Bestimmung der Kreatininclearance wurden aus der Furosemidserie das Serumkreatinin bei 0' und das Urinkreatinin der Urinsammelperiode - 120' bis 0' (Ruhephase) gemessen. Um die verschiedenen Hormon-, Funktions-, Blutdruck-, Puls- und Elektrolytuntersuchungen beurteilen zu können, wurden die Belastungen unter standardisierten Bedingungen durchgeführt.

3.1.3. BELASTUNGSTESTS

3.1.3.1. FUROSEMIDBELASTUNG (LASIX®)

Die Furosemidbelastung wurde nach folgendem Schema durchgeführt :
Die Blutentnahmen erfolgten bei - 120', 0', 10', 60' und 120'. Bei - 5', während der zehnminütigen Orthostase und nach Furosemidgabe erfolgte eine Blutdruck- und Pulsmessung. Die Urinsammelperioden entsprachen der Ruhephase (- 120' bis 0') und der restlichen Zeit (0' bis 120'). Nach zweistündiger körperlicher Ruhe (Bettruhe) und anschließender zehnminütiger Orthostase (Orthostaseversuch) wurden 40 mg Furosemid (Lasix®) i.v. injiziert. Die Furosemidgabe wurde komplikationslos vertragen.

3.1.3.2. METOCLOPRAMID (PASPERTIN^{R})

Die Metoclopramidbelastung wurde nach folgendem Schema durchgeführt:
Die Blutentnahmen erfolgten bei den Zeiten - 120', 0', 15', 30', 45', 60' und 120'.
Die Urinsammelperiode entsprach 240 min (- 120' bis 120').
Im Liegen und nach zweistündiger körperlicher Ruhe (Bettruhe) wurden 10 mg Metoclopramid (Paspertin^{R}) i.v. injiziert. Die Metoclopramidgabe wurde komplikationslos vertragen.

3.2. METOCLOPRAMIDBELASTUNG BEI NORMALPERSONEN

6 Normalpersonen im Alter zwischen 15 und 35 Jahren wurden im Liegen und nach zweistündiger körperlicher Ruhe 10 mg Metoclopramid (Paspertin^{R}) i.v. injiziert. Die Probanden waren nüchtern und hielten eine Kostform mit 150 bis 200 mmol NaCl ein. Es wurden keine Medikamente eingenommen. Die Blutentnahmen erfolgten bei 0', 15', 30', 45', 60' und 90' aus der Cubitalvene mit Hilfe einer Teflonkanüle (Braunüle^{R}, Braun AG, Melsungen). Bei jeder Blutentnahme wurden Aldosteron, PRA, Prolactin, Wachstumshormon und Cortisol bestimmt.

3.3. LABORATORIUMSMETHODEN

Alle Hormonbestimmungen eines Patienten wurden im gleichen Ansatz vorgenommen, um Fehler, die bei der Verwendung verschiedener Ansätze auftreten können, möglichst klein zu halten. Die Bestimmungen erfolgten radioimmunologisch nach der Doppelantikörpermethode. Die Wachstumshormonkonzentration (Molinatti et al. 1969)

und das Aldosteron (Meyes et al. 1970) wurden nach den Radioimmunoassay (RIA) Kits der Fa. Cea - Ire - Sorin, Thyreotropin (Odell 1965) und Prolactin (Reuter et al. 1976) mit RIA Kits der Fa. Serono^{R} Diagnostika, Renin (Haber et al. 1969) wurde mit dem RIA Kit der Fa. Becton und Dickinson und Cortisol mit dem RIA Kit der Fa. Travenol Laboratories durchgeführt.
K^+ und Na^+ im Urin wurden flammenphotometrisch bestimmt (Beckman Analyser). Die Bestimmung der Kreatininclearance erfolgte nach der Jaffe'- Methode mit Enteiweißung (Beckman Analyser, Beckman Instruments).

3.4. STATISTIK

Wie aus Tabelle A zu ersehen ist, besteht nicht nur wegen der großen interindividuellen Unterschiede in Wachstumshormon- und Prolactinspiegeln, sondern auch bezüglich Alter und Geschlecht, Dauer der Erkrankung und Begleiterkrankungen in dem relativ kleinen untersuchten Patientengut eine deutliche Inhomogenität. Der Medianwert und der Standardfehler des Medianwertes $\tilde{x} \pm s\tilde{x}$ wurden als statistische Maßzahlen nach der Rechenvorschrift von Sachs (1974) ermittelt, da von einer fehlenden Normalverteilung der Daten ausgegangen werden kann. Die Signifikanzberechnungen erfolgten nach dem Vorzeichentest von Dixon und Mood (1946).
Da alle Daten in graphischen Darstellungen aufgeführt sind, wurde auf Einzelverläufe in tabellarischer Form verzichtet.

4. ERGEBNISSE

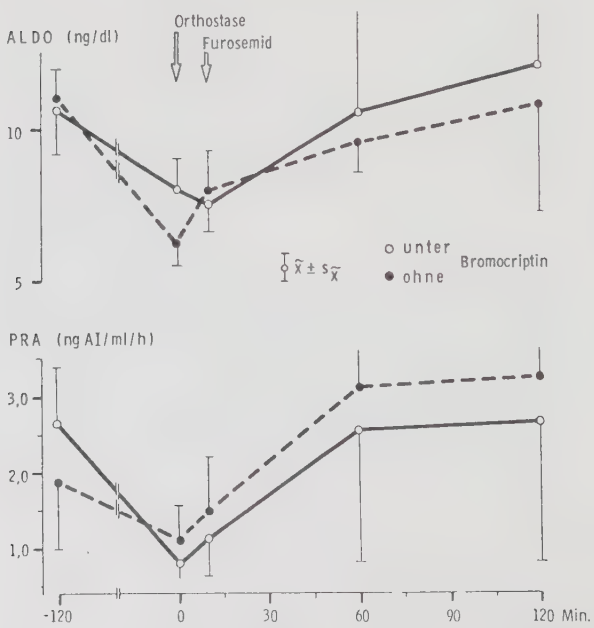
4.1. ERGEBNISSE DER FUROSEMIDSTUDIE

4.1.1. ALDOSTERON UND PRA BEI PATIENTEN MIT PROLACTINOM

Bei den 4 Patienten mit einem Prolactinom (Abb. 2) - alle mit einer sekundären NNR - Insuffizienz - liegt die PRA während der Bromocriptinbehandlung nach zweistündiger Ruhe, zehnminütiger Orthostase und nach Furosemidgabe bei insgesamt erhaltener Dynamik der Werte deutlich unter den Vergleichswerten im Auslaßversuch. Die Aldosteronwerte zeigen keine eindeutigen Differenzen, jedoch fehlt unter Bromocriptintherapie der Orthostase - induzierte Aldosteronanstieg.

ALDOSTERON (ALDO) UND PLASMARENINAKTIVITÄT (PRA) NACH FUROSEMID (40 mg i.v.) BEI 4 PATIENTEN MIT PROLACTINOM MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE

Abb. 2 :

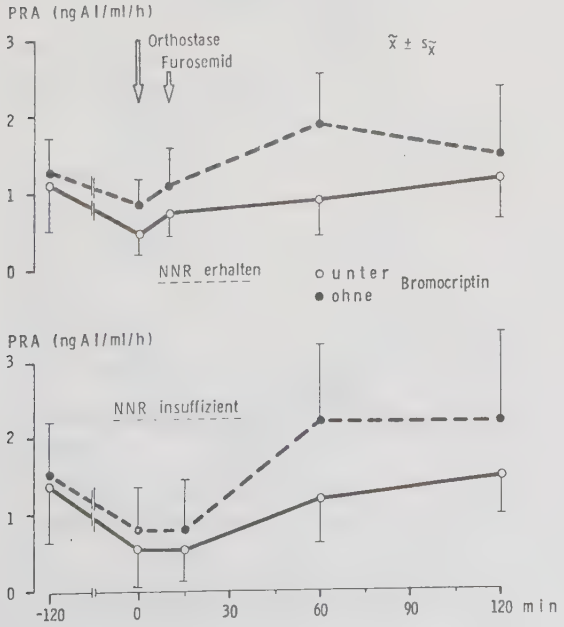


4.1.2. PRA BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE

Bei den Patienten mit Akromegalie kann nach klinischen Gesichtspunkten (Substitutionsbedürftigkeit) zwischen 6 Patienten mit ausreichender und 5 Patienten mit insuffizienter NNR - Funktion unterschieden werden. In beiden Untergruppen liegen die PRA - Werte unter Bromocriptin durchgehend niedriger als im Auslaßversuch (Abb. 3). Bei den Patienten mit insuffizienter NNR - Funktion erscheint die Reninantwort auf Furosemid geringgradig größer als bei den Patienten mit erhaltener NNR - Funktion. Der Orthostase - induzierte Reninanstieg ist bei Patienten mit erhaltener NNR - Funktion sowohl unter als auch ohne Bromocriptin erhalten, dagegen fehlt er bei Patienten mit NNR - Insuffizienz (Abb. 3).

PLASMARENINAKTIVITÄT (PRA) NACH FUROSEMID (40 mg i.v.)
BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE MIT ERHALTENER (n=6)
UND VERMINDERTER (n=5) NEBENNIERENRINDENFUNKTION (NNR)
MIT UND OHNE BROMOCRIPTINTHERAPIE

Abb. 3 :

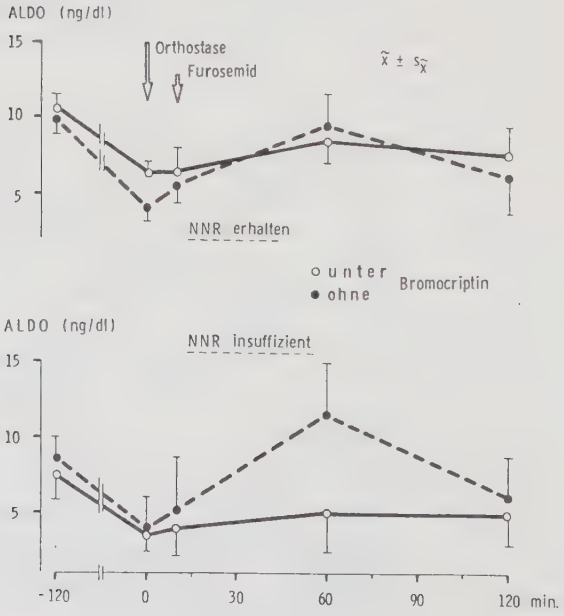


4.1.3. ALDOSTERON BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE

Die Aldosteronkonzentration im Serum liegt bei den akromegalen Patienten mit gleichzeitiger NNR - Insuffizienz in Ruhe, unter Orthostase und nach Furosemidgabe unter Bromocriptintherapie deutlich unter den Vergleichswerten im Auslaßversuch (Abb. 4). Bei den akromegalen Patienten mit erhaltener Funktion der NNR hebt Bromocriptin die Sekretionsdynamik des Aldosterons auf, es fehlen der Orthostase - und Furosemid - induzierte Aldosteronanstieg. Die Ruhewerte unter Bromocriptintherapie liegen jedoch höher als im Auslaßversuch (Abb. 4).

ALDOSTERON (ALDO) NACH FUROSEMID (40 mg i.v.) BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE MIT ERHALTENER(n=6) UND VERMINDERTER (n=5) NEBENNIERENRINDEN-FUNKTION (NNR) MIT UND OHNE BROMOCRIPTINTHERAPIE

Abb. 4 :



4.1.4. WACHTUMSHORMON UND PROLACTIN

Sowohl bei Patienten mit Akromegalie wie auch bei Patienten mit einem Prolactinom supprimiert Bromocriptin die Prolactinwerte nahezu vollständig ($p<0,01$) (Abb. 5 und 6). Im Auslaßversuch liegen die Prolactinwerte bei 6 Patienten mit Akromegalie im erhöhten Bereich (über 10 ng/ml bei Männern und 15 ng/ml bei Frauen). Bei 3 Patienten mit Prolactinom sind die Prolactinwerte im Auslaßversuch bei starker Streuung der Einzelwerte massiv erhöht.

Bei den Patienten mit Akromegalie liegen die Wachstumshormonwerte ohne Bromocriptin eindeutig im erhöhten Bereich (über 10 ng/ml). Bromocriptin senkt die Wachstumshormonwerte ($p<0,02$) jedoch nur bei 3 Patienten in den Normbereich. Bei den Prolactinompatienten liegt das Wachstumshormon in beiden Versuchen im Normalbereich (Abb. 5 und 6).

WACHSTUMSHORMON (HGH) UND PROLACTIN (PRL) NACH FUROSEMID (40 mg i. v.) BEI 11 PATIENTEN MIT AKROMEGALIE MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE

Abb. 5 :

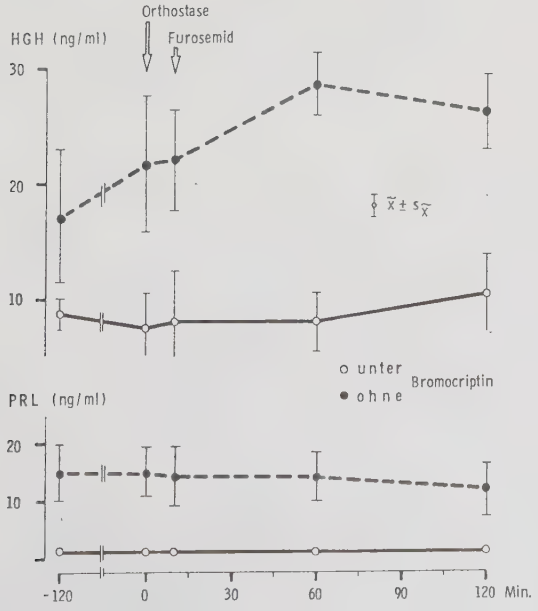
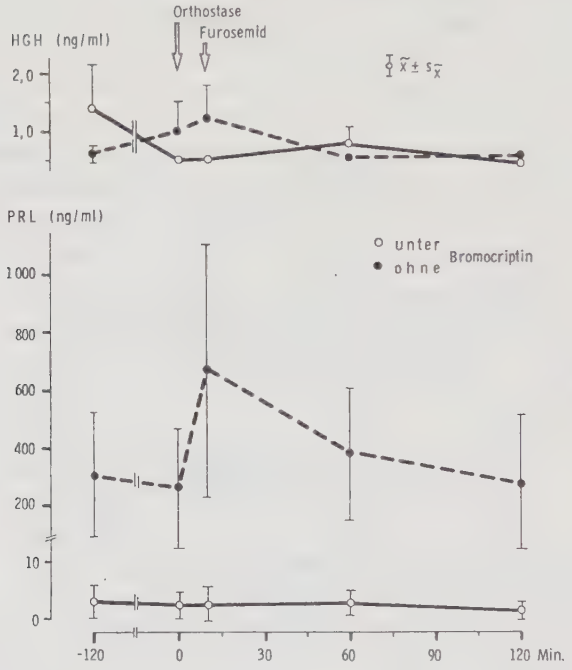


Abb. 6 :

WACHSTUMSHORMON (HGH) UND PROLACTIN (PRL) NACH FUROSEMID
(40 mg i.v.) BEI 4 PATIENTEN MIT PROLACTINOM
MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE

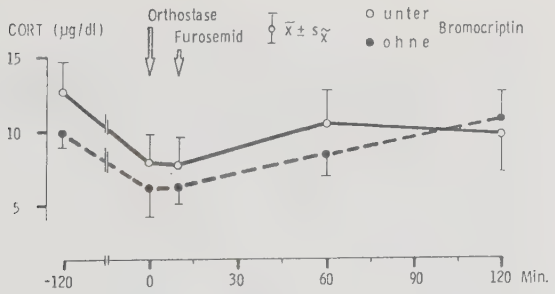


4.1.5. CORTISOL BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE

Die Cortisolwerte zeigen bei Patienten mit erhaltener NNR - Funktion während des Testverlaufs eine ansteigende Tendenz, die Cortisolwerte unter Bromocriptineinnahme liegen dabei über denen ohne Bromocriptineinnahme (Abb. 7).

DAS CORTISOLVERHALTEN NACH FUROSEMID (40 mg i. v.)
BEI 6 PATIENTEN MIT AKROMEGALIE
MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE

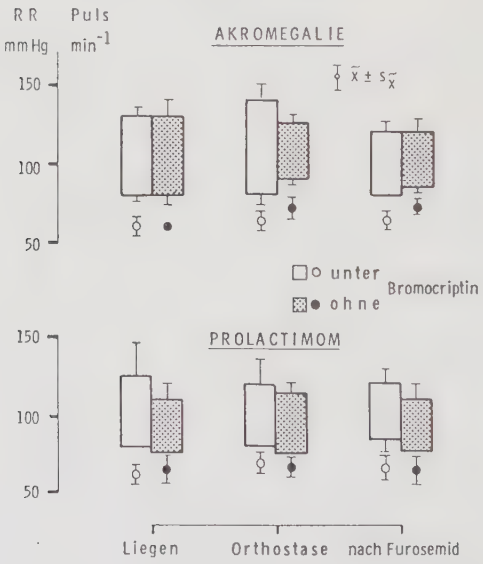
Abb. 7 :



4.1.6. EINFLUß AUF BLUTDRUCK UND PULS

Bromocriptin hat während des Testverlaufs keinen eindeutigen Einfluß auf die Blutdruckwerte (Abb. 8). Im Auslaßversuch steigt bei 9 akromegalen Patienten die Pulsfrequenz unter Orthostase und nach Furosemid an, dagegen ist ein Frequenzanstieg während Bromocriptinbehandlung nur bei 6 Patienten nachweisbar. Bei Prolactinompatienten wird die Pulsfrequenz weder durch Bromocriptin noch durch die Versuchsbedingungen eindeutig beeinflußt (Abb. 8).

Abb. 8 : RR UND PULS IM LIEGEN, NACH 10 Min. ORTHOSTASE UND 60 Min. NACH FUROSEMID (40 mg i. v.) BEI 11 PATIENTEN MIT AKROMEGALIE UND 4 PATIENTEN MIT PROLACTINOM MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE



4.1.7. VERHALTEN VON KALIUM - UND NATRIUMAUSSCHEIDUNG

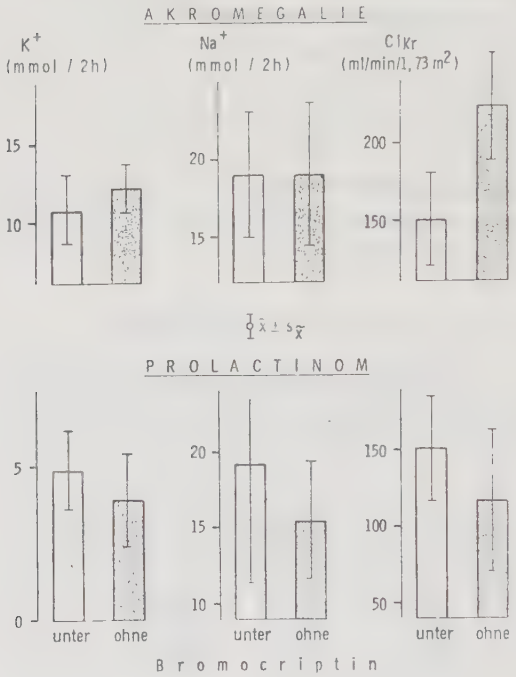
Die Elektrolytausscheidung verändert sich bei den akromegalen Patienten nach Absetzen des Bromocriptins nicht. Bei den Prolactinompatienten sinkt im Auslaßversuch in der Ruhephase die Natriumausscheidung ab, dagegen findet sich nach Furosemidgabe keine Veränderung der Natriumausscheidung. Auch die Kaliumausscheidung sinkt in der Ruhephase nach Absetzen des Bromocriptins ab, nach Furosemidgabe ist kein Unterschied in der Kaliumausscheidung festzustellen (Abb. 9).

4.1.8. VERHALTEN DER KREATININCLEARANCE

Die Kreatininclearance steigt bei Akromegaliepatienten nach Absetzen des Bromocriptins von 148 $\pm$ 30 auf 224 $\pm$ 36 ml/min/1,73 m^2 an. Ein solcher Anstieg der Kreatininclearance ist bei allen 11 Patienten im Auslaßversuch nachweisbar. Im Gegensatz dazu fällt die Kreatininclearance bei Prolactinompatienten nach Absetzen des Bromocriptins von 151 $\pm$ 34 auf 117,5 $\pm$ 46 ml/min/1,73 m^2 ab (Abb. 9).

Abb. 9 :

KALIUM UND NATRIUM IM URIN UND KREATININCLEARANCE
BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE (11) UND PROLACTINOM (4)
MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE



4.2. ERGEBNISSE DER METOCLOPRAMIDSTUDIE

4.2.1. ALDOSTERON

Im Auslaßversuch der Bromocriptintherapie erhöht die Metoclopramidgabe die Aldosteronkonzentration im Serum von der 15. bis zur 60. Belastungsminute ($p<0,01$). Zwischen Patienten mit substitutionsbedürftiger sekundärer NNR - Insuffizienz und Patienten mit erhaltener NNR - Funktion zeigt sich dabei ebensowenig ein Unterschied wie zwischen Patienten mit Akromegalie und Prolactinom (Abb. 10, 11, 13).
Die Behandlung mit Bromocriptin vermindert die Aldosteronantwort auf Metoclopramid (Abb. 10, 11, 12). Eindeutig stimulierte Aldosteronwerte finden sich nur noch in der 15. ($p<0,01$) und 30. ($p<0,02$) Belastungsminute (Abb. 10, 11).
Die Bromocriptinwirkung ist bei den Patienten mit Akromegalie (Abb. 10) deutlicher ausgeprägt als bei denjeingen mit einem Prolactinom (Abb. 11), wobei die Aldosteronwerte bei den Prolactinompatienten insgesamt auf einem höheren Niveau liegen.
Bei den Normalpersonen ist nach Metoclopramidgabe eine anhaltende Aldosteronstimulation zu beobachten (Abb. 14).

4.2.2. P R A

Die PRA - Werte in Ruhe liegen während Bromocriptintherapie bei beiden Patientengruppen unter denen im Auslaßversuch ($p<0,05$) (Abb. 10, 11). Zwischen Patienten mit substitutionsbedürftiger sekundärer NNR - Insuffizienz und Patienten mit erhaltener NNR - Funktion zeigt sich kein Unterschied (Abb. 12, 13). Während Metoclopramid im Auslaßversuch weder bei Akromegalie- noch bei Prolactinompatienten die PRA beeinflußt, steigt die PRA

während der Bromocriptintherapie 30 min nach Metoclopramidgabe auf die Werte des Auslaßversuchs an (Abb. 10, 11). Die Plasmareninaktivität liegt bei allen Normalpersonen im Normbereich und zeigt keine relevanten Veränderungen (Abb. 14).

Abb. 10 : ALDOSTERON (ALDO) UND PLASMARENINAKTIVITAT (PRA) NACH METOCLOPRAMID (10 mg i.v.) BEI 11 PATIENTEN MIT AKROMEGALIE MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE

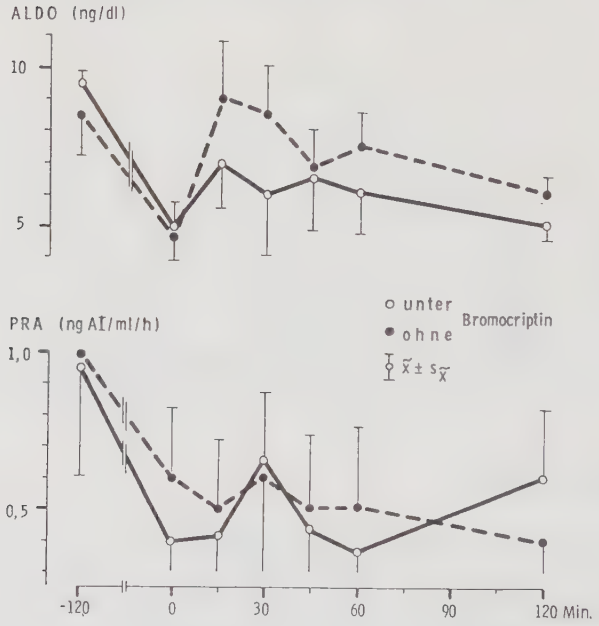


Abb. 11 :

ALDOSTERON (ALDO) UND PLASMARENINAKTIVITÄT (PRA) NACH METOCLOPRAMID (10 mg i.v.) BEI 4 PATIENTEN MIT PROLACTINOM MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE

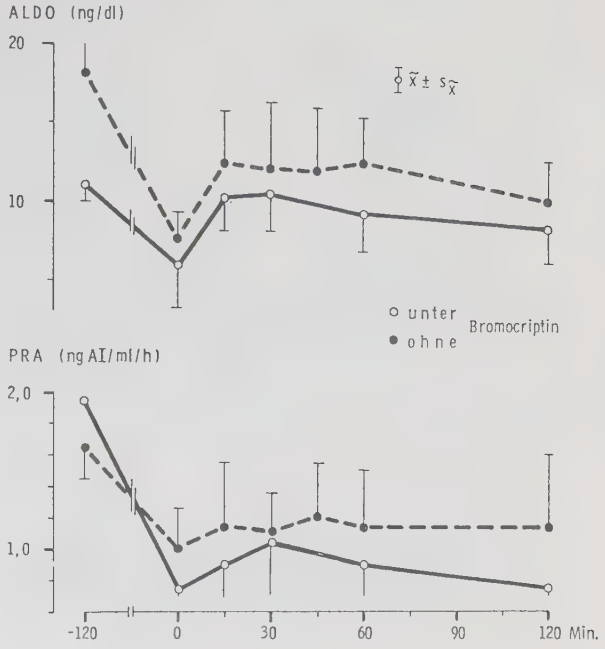


Abb. 12 :

ALDOSTERON (ALDO) UND PLASMARENINAKTIVITÄT (PRA) NACH METOCLOPRAMID 10 mg i.v. BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE MIT ERHALTENER (n=6) UND VERMINDERTER (n=5) NEBENNIEREN-RINDENFUNKTION (NNR) WÄHREND BROMOCRIPTINBEHANDLUNG

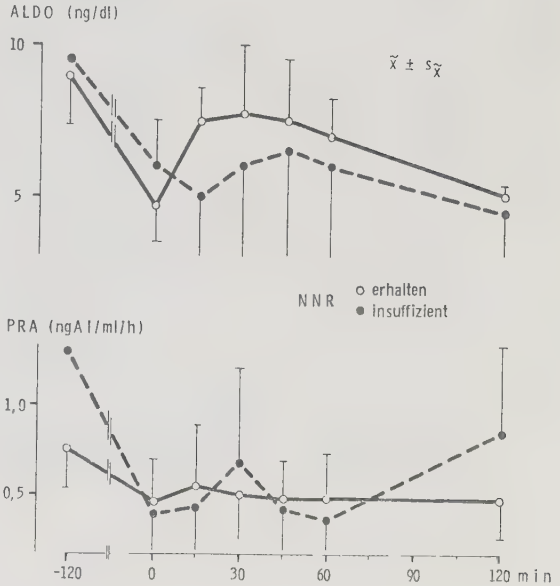


Abb. 13 :

ALDOSTERON (ALDO) UND PLASMARENINAKTIVITÄT (PRA) NACH METOCLOPRAMID 10 mg i.v. BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE MIT ERHALTENER (n=6) UND VERMINDERTER (n=5) NEBENNIERENRINDENFUNKTION (NNR) OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE

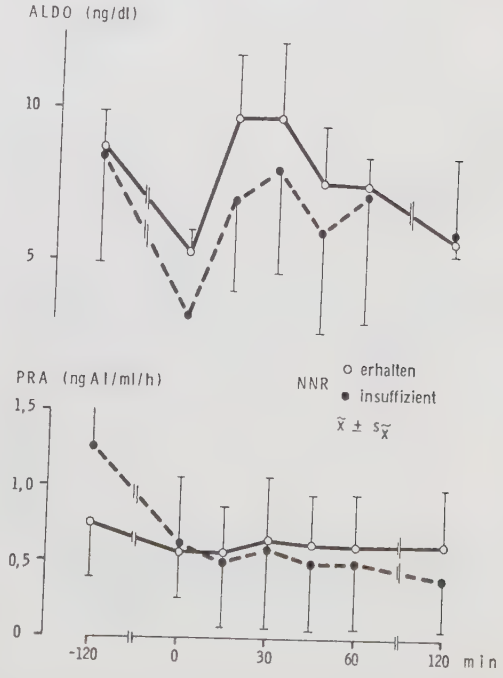
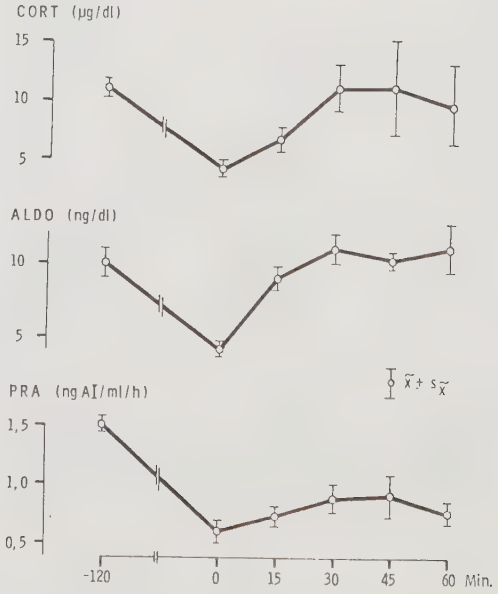


Abb. 14 :

CORTISOL (CORT), ALDOSTERON (ALDO) UND PLASMARENINAKTIVITÄT (PRA) NACH METOCLOPRAMID (10 mg i.v.) BEI 6 GESUNDEN FREIWILLIGEN



4.2.3. WACHSTUMSHORMON UND PROLACTIN

Metoclopramid führt im Auslaßversuch bei allen Akromegaliepatienten zu einem Anstieg der Prolactinkonzentration im Serum ($p<0,01$), der bei 8 Patienten bereits in der 15. Belastungsminute nachweisbar ist, und bei 9 Patienten von der 30. bis zur 120. Belastungsminute anhält (Abb. 15). Bei allen Prolactinompatienten steigt das Prolactin nach Metoclopramid nur gering an (Abb. 16).
Während und ohne Bromocriptinbehandlung stimuliert Metoclopramid bei Akromegaliepatienten die Freisetzung von Wachstumshormon. Während im Auslaßversuch ein eindeutiger ($p<0,05$) Anstieg des Wachstumshormons bereits in der 30. Belastungsminute nachweisbar ist, ist die Wachstumshormonantwort auf Metoclopramid während der Bromocriptintherapie zeitlich verzögert : Ein eindeutiger Hormonanstieg ist erst nach der 45. Minute ($p<0,05$) auffällig (Abb. 15). Bei den Prolactinompatienten zeigt das Wachstumshormon keine Reaktion auf Metoclopramid (Abb. 16).
Metoclopramid stimuliert die Prolactinsekretion bei Normalpersonen nach zweistündiger Ruhe von $7 \pm 0,2$ bei 0' auf 349 ± 75 ng/ml bei 60', wobei die Stimulation bei den beiden weiblichen Probanden deutlich stärker ist. Bei 4 der gesunden Freiwilligen steigt das Wachstumshormon nach Metoclopramidgabe um 1,5 ng/ml an. In der gesamten Stichprobe ist ein geringer Anstieg nach 45 min zu verzeichnen (Abb. 17).

Abb. 15 :

WACHSTUMSHORMON (HGH) UND PROLACTIN (PRL) NACH METOCLOPRAMID
(10 mg i.v.) BEI 11 PATIENTEN MIT AKROMEGALIE
MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE

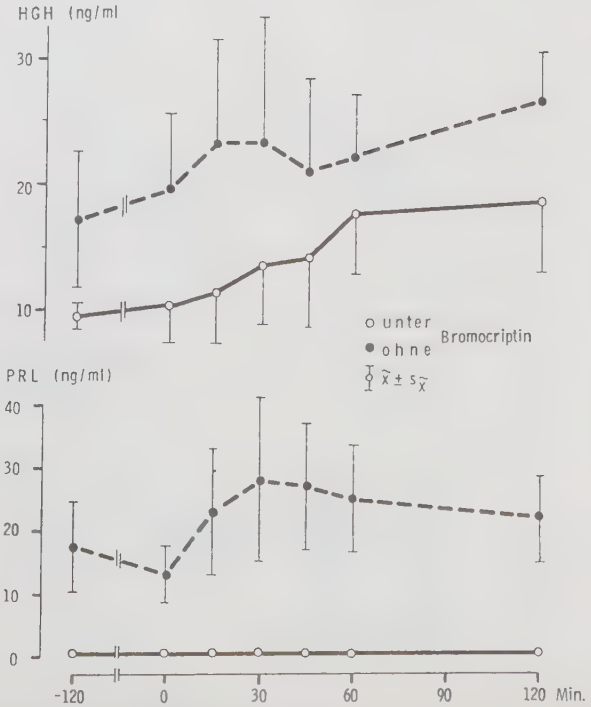
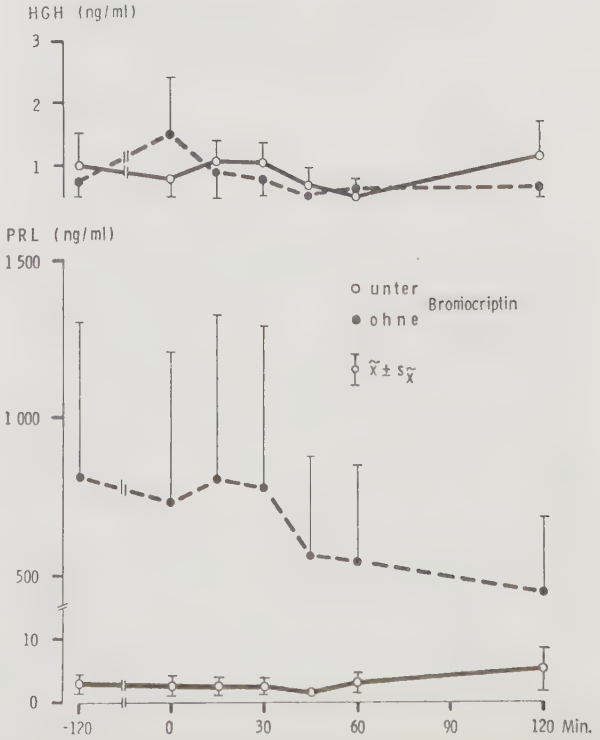


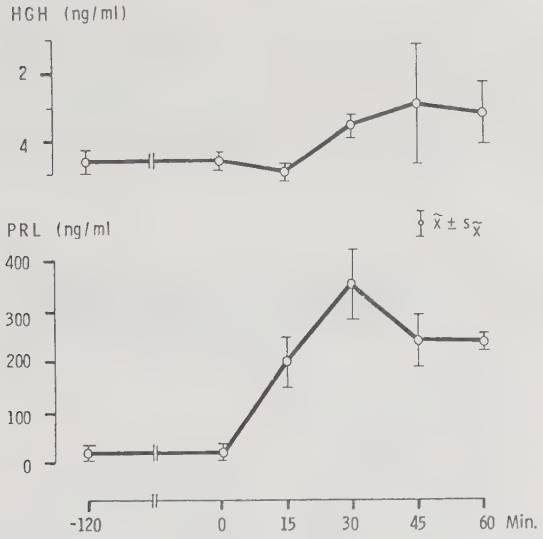
Abb. 16:

WACHSTUMSHORMON (HGH) UND PROLACTIN (PRL) NACH METOCLOPRAMID
(10 mg i.v.) BEI 4 PATIENTEN MIT PROLACTINOM
MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE



WACHSTUMSHORMON (HGH) UND PROLACTIN (PRL)
NACH METOCLOPRAMID (10 mg i.v.) BEI 6 GESUNDEN FREIWILLIGEN

Abb. 17 :



4.2.4. CORTISOL

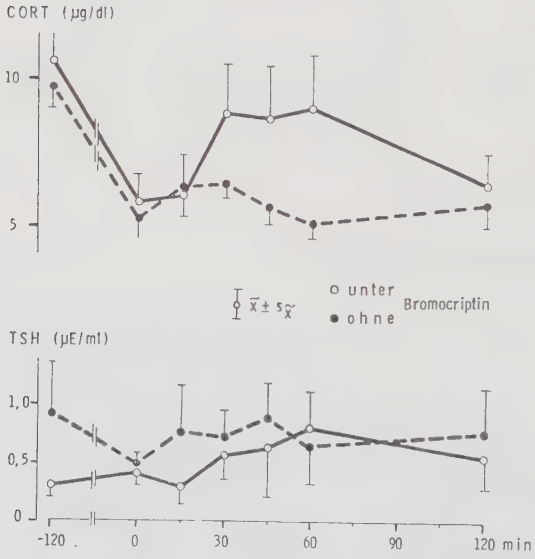
Im Auslaßversuch der Bromocriptintherapie zeigt der Cortisolspiegel bei den 6 akromegalen Patienten, die nicht mit Cortisol substituiert werden mußten, nach Metoclopramid keine eindeutigen Veränderungen. Dagegen ist während der Bromocriptinbehandlung das Cortisol von der 30. bis zur 60. min nach Metoclopramidgabe deutlich höher als im Kontrollversuch (Abb. 18).
Bei den Normalpersonen ist nach Metoclopramidgabe eine anhaltende Cortisolstimulation zu beobachten (Abb. 14).

4.2.5. THYREOTROPIN (TSH)

Bei 6 akromegalen Patienten ohne Thyroxinsubstitution steigt das TSH nach Metoclopramidgabe leicht an, dieser Anstieg scheint während Bromocriptintherapie zeitlich verzögert. Der Ausgangswert wird durch Bromocriptin nicht beeinflußt (Abb. 18).

Abb. 18 :

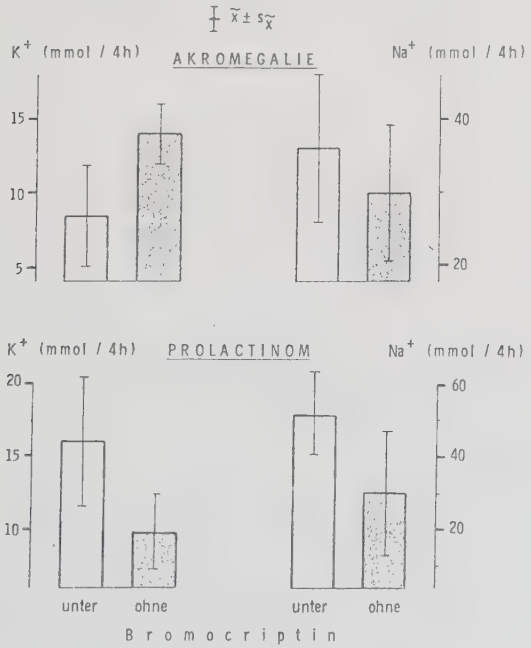
CORTISOL (CORT) UND TSH NACH METOCLOPRAMID (10 mg i.v.)
BEI 6 PATIENTEN MIT AKROMEGALIE
MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN - THERAPIE



4.2.6. KALIUM - UND NATRIUMAUSSCHEIDUNG

Die K^+ - Ausscheidung steigt im Auslaßversuch bei den Akromegaliepatienten leicht an, bei den Prolactinompatienten dagegen fällt sie ab. Die Na^+ - Ausscheidung fällt bei beiden Patientengruppen ab, wobei der Abfall bei den Prolactinompatienten deutlicher ist (Abb. 19).

Abb. 19 : KALIUM UND NATRIUM IM URIN BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE (11) UND PROLACTINOM (4) MIT UND OHNE BROMOCRIPTIN-THERAPIE NACH METOCLOPRAMID (10 mg i.v.)



5. DISKUSSION

5.1. FUROSEMIDSTUDIE

Entgegen den ursprünglichen Beobachtungen von Edwards et al. (1975), daß Bromocriptin nur die Aldosteronantwort auf Furosemid und nicht den Reninanstieg vermindere, zeigt sich in dieser Untersuchung, daß die Furosemid - induzierte Stimulation sowohl von Aldosteron als auch Renin durch Bromocriptin supprimiert wird. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Nilsson und Hökfeldt (1978) und degli Uberti et al. (1979), die nach Bromocriptingabe eine Verminderung von Aldosteron und Reninaktivität fanden. Es konnte außerdem, im Gegensatz zu Untersuchungen von Del Pozo et al. (1977) und Birkhäuser et al. (1979), in denen Bromocriptin die Aldosteronantwort auf Orthostase nicht beeinflußte, bei diesen Patienten auch eine Hemmung des Orthostase - induzierten Aldosteronanstiegs beobachtet werden. Die Diskrepanz der jetzt nachweisbaren Bromocriptinwirksamkeit auf das Verhalten von Aldosteron und vor allem Renin zu früheren Beobachtungen bei Normalpersonen, die kurzfristig und niedrig dosiert Bromocriptin einnahmen, läßt sich aus einer wahrscheinlichen Dosisabhängigkeit des Bromocriptineffekts erklären. Während Edwards et al. (1975) ebenso wie Birkhäuser et al. (1979) 2,5 mg Bromocriptin einmalig oder 5 mg über maximal 2 Wochen gaben, dosierten degli Uberti et al. (1979) 3 Einzelgaben/d von insgesamt 7,5 mg und Nilsson und Hökfeldt (1978) bis maximal 20 mg/d über 3 bis 9 Wochen. Die jetzt untersuchten Patienten waren über mehr als ein Jahr mit hohen Bromocriptindosen behandelt worden (Tab. A). Tatsächlich ist bei den 4 Prolactinompatienten, die

im Median mit einer niedrigeren Bromocriptinmenge behandelt wurden als die Akromegaliepatienten, der Suppressionseffekt von Bromocriptin auf PRA und Aldosteron weniger deutlich.
Die basalen Cortisolwerte und das Aldosteron in Ruhe liegen während der Bromocriptinbehandlung höher als im Auslaßversuch. Auf dieses paradoxe Cortisol- und Aldosteronverhalten wird im folgenden noch näher eingegangen.
Entgegen den Ergebnissen von Williams et al. (1971), Merriam et al. (1980) und Birkhäuser et al. (1981) gibt es in dieser Untersuchung keine eindeutigen Unterschiede im Aldosteronverhalten zwischen Patienten mit verminderter und erhaltener Nebennierenrindenfunktion. Auch die PRA - Werte zeigen nur eine geringgradige Tendenz zu höheren Werten. Die Erklärung für diesen Gegensatz liegt in der unterschiedlichen Handhabung der Hormonsubstitution, insbesondere der Schilddrüsenhormone, in den verschiedenen Untersuchungen. Offenbar hat die Gabe von Schilddrüsenhormonen einen stimulierenden Einfluß auf die PRA und damit die Aldosteronsekretion (Bakiri et al. 1981). Bei den Patienten mit einem Prolactinom entspricht die Wirkung des Dopaminagonisten Bromocriptin auf die Kalium- und Natriumexkretion und die Kreatininclearance den Erwartungen. Dopamingabe führt bekanntlich zu einer Vasodilatation der Nierenarterien mit Zunahme der Nierendurchblutung und dadurch zu einer gesteigerten Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten (Jax et al. 1975). Auffällig ist dagegen die Normalisierung der Kreatininclearance durch Bromocriptin bei Patienten mit Akromegalie. Der Zusammenhang zwischen erhöhter glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und dem Wachstumshormonspiegel bei der Akromegalie galt bisher als unklar, da in einer

früheren Untersuchung von Eskildsen et al. (1979) ein Einfluß von Bromocriptin auf die GFR vermißt worden war. Möglicherweise waren die Patienten jedoch zu kurz mit Bromocriptin behandelt worden, außerdem war bei den untersuchten Patienten die Kreatininclearance nicht so erhöht wie bei den Patienten dieser Untersuchungsreihe. Diese Beobachtungen zeigen, daß tatsächlich, wie bereits früher von Ikkos et al. (1956) vermutet wurde, die veränderte Nierenfunktion bei der floriden Akromegalie dem Wachstumshormonexzeß zuzuschreiben ist, und daß dieses Phänomen nach der Senkung der Wachstumshormonkonzentration reversibel ist.

5.2. METOCLOPRAMIDSTUDIE

Brown et al. (1981) zeigten, daß Metoclopramid die Metabolic Clearance Rate (MCR) von Aldosteron nicht verändert. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse stehen mit der Vorstellung im Einklang, daß die Aldosteronsekretion bei normaler Natriumbilanz dopaminerg gehemmt wird (Norbiato et al. 1977, Carey et al. 1979, 1980, Brown et al. 1981, Sowers et al. 1981). Während die zusätzliche Gabe des Dopaminagonisten Bromocriptin die basale Aldosteronsekretion in Ruhe nicht beeinflußt, wird die durch Furosemid - und Metoclopramid - induzierte Aldosteronfreisetzung eindeutig erniedrigt. Bei normaler Natriumbilanz kann daher offenbar nur die basale Aldosteronsekretion als maximal dopaminerg gehemmt angesehen werden (Carey et al. 1979, 1980). Eine aktivere dopaminerge Inhibition der Aldosteronfreisetzung kann dagegen bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus nachgewiesen werden (Mantero et al. 1977).
Die Reninaktivität wird bei normaler Natriumbilanz offen-

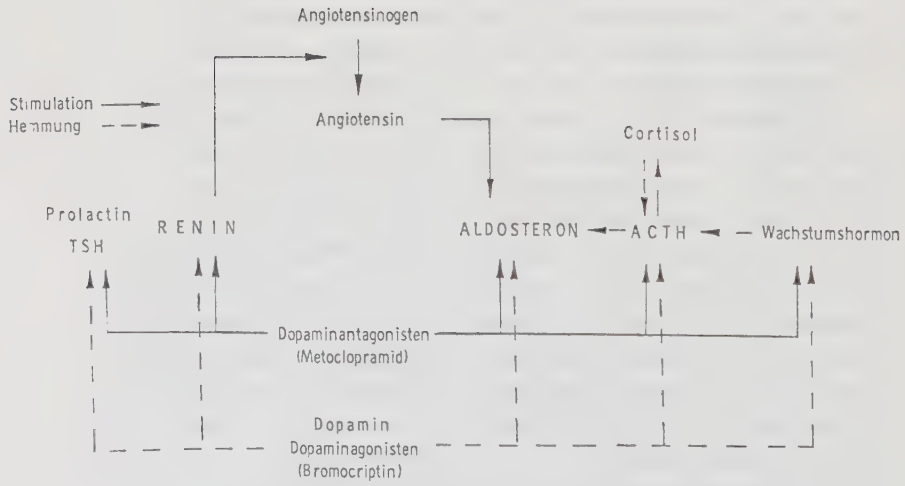
bar nicht dopaminerg kontrolliert, wie die fehlende Reninantwort auf Metoclopramid zeigt, jedoch ist eine dopaminerg vermittelte, durch Metoclopramidgabe aufhebbare Hemmung der Reninaktivität während Bromocriptingabe nachweisbar. Die Vorstellung einer dopaminergen Hemmung sowohl der Reninfreisetzung als auch der Aldosteronsekretion wird durch Beobachtungen von Sowers et al. (1981) bestätigt, in denen auch bei Gesunden nach akuter Gabe von Metoclopramid nicht nur ein Anstieg von Aldosteron, sondern auch eine Zunahme der PRA beobachtet werden konnte. Die Aktivität der dopaminergen Hemmung der Reninfreisetzung scheint jedoch niedriger zu sein als die der Hemmung der Aldosteronsekretion : Während die Aldosteronantwort auf Orthostase durch Bromocriptin blockiert wird, wird der Reninanstieg unter Orthostase durch Bromocriptin nicht beeinflußt. Über eine mögliche physiologische Bedeutung dieser dopaminergen Hemmung bzw. Hemmbarkeit von Aldosteron und Renin, beispielsweise bei Änderungen der Natriumbilanz kann hier nichts ausgesagt werden. Eingehendere Untersuchungen dazu liegen noch nicht vor. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (Carey et al. 1979, 1980, Pratt et al. 1981, Sowers et al. 1981) ist die Aldosteronantwort auf Metoclopramid auch bei den jetzt untersuchten Patienten mit Akromegalie und Prolactinom und bei Normalpersonen von gleichzeitigen Veränderungen des Renin - Angiotensin - Systems unabhängig.
Das Prolactinverhalten der untersuchten akromegalen Patienten nach Metoclopramid unterscheidet sich, bei im Median erhöhtem Wertenniveau, nicht von dem bei Gesunden beobachteten (Jeske 1979). Ob sich der fehlende Prolactinanstieg bei Patienten mit einem Prolactinom zu diagnostischen Zwecken eignet (Unterscheidung zwi-

schen funktioneller und organischer Hyperprolactinämie), ist bislang noch nicht eingehender untersucht worden (Jeske 1979). Bromocriptin senkt nicht nur den basalen Prolactinspiegel, sondern blockiert auch die Prolactinantwort auf Metoclopramid. Der Unterschied in der Hemmbarkeit des Metoclopramideffekts auf Prolactin und Aldosteron durch Bromocriptin ist wohl darin begründet, daß die Aldosteronsekretion im Kreuzungspunkt mehrerer miteinander vernetzter und überwiegend stimulierend wirksamer Regelsysteme liegt, und die Prolactinfreisetzung offenbar in erster Linie durch ein dopaminerges Hemmsignal reguliert wird (Thorner et al. 1980). Ein echtes Prolactin - Releasing - Hormon ist bislang nicht gefunden worden (Thorner et al. 1980).
Der Mechanismus des Metoclopramid - induzierten Wachstumshormonanstiegs ist noch nicht eindeutig geklärt (Fang et al. 1977, Cohen et al. 1979). Wie der Therapieerfolg von Bromocriptin zeigt, ist das Wachstumshormon bei Akromegalen dopaminerg hemmbar. Der Metoclopramideffekt kann daher bei diesen Patienten durch den Dopaminantagonismus erklärt werden (Thorner et al. 1980). Der Wachstumshormonanstieg nach Metoclopramid bei Normalpersonen und Jugendlichen im Wachstum (Cohen et al. 1979), ist möglicherweise durch eine andere als die dopaminantagonistische Eigenschaft von Metoclopramid verursacht (Neeb und Grabner 1978), da das Wachstumshormon normalerweise - zumindest im Akutversuch - dopaminerg stimuliert wird (Thorner et al. 1980).
Das Verhalten des Cortisols nach Metoclopramid in beiden Versuchen unterscheidet sich von dem durch die anderen Hormone vorgegebenen Muster. Die Cortisolsekretion selbst wird offenbar nicht dopaminerg beeinflußt. Während Bromocriptin die Aldosteronantwort auf exogenes

ACTH vermindert, bleibt die Cortisolfreisetzung unbeeinflußt (Birkhäuser et al. 1979). Andererseits ist eine Hemmwirkung von Bromocriptin auf die ACTH - Sekretion nachgewiesen (Kennedy et al. 1978, Krieger 1979, Thorner et al. 1980, Adams et al. 1981). Es ist deshalb anzunehmen, daß die Metoclopramidwirkung auf die Cortisolsekretion durch ACTH vermittelt wird. Dabei ist auch an einen cholinergen Mechanismus der ACTH - Freisetzung zu denken (Krieger 1979). In der vorliegenden Untersuchung ist die Metoclopramidwirkung auf das Cortisol nur während der Bromocriptinbehandlung mit den Beobachtungen bei Normalpersonen vergleichbar. Eine direkte Hemmwirkung von exogenem Wachstumshormon auf die ACTH - Freisetzung ist schon länger bekannt (Abrams et al. 1971). Offenbar normalisiert Bromocriptin durch Reduktion des Wachstumshormonexzesses die ACTH - Cortisol - Antwort auf Metoclopramid. Die exzessive Ausschüttung von Wachstumshormon hemmt durch neuroendokrine Feedbackmechanismen die ACTH - Sekretion und führt so zu einer reversiblen Störung der Hypophysen - Nebennierenrindenachse . Diese Beobachtung ist insofern erstaunlich, als Bromocriptin selbst die ACTH - Freisetzung hemmt und deshalb sogar zur Behandlung des M. Cushing vorgeschlagen worden ist (Kennedy et al. 1978). Eine ähnliche Reaktion auf den Dopaminagonisten Bromocriptin ist auch bei Patientinnen mit einem Prolactinom nachweisbar : Die Gonadotropine werden normalerweise dopaminerg gehemmt, steigen unter einer erfolgreichen Bromocriptintherapie bei Prolactinompatientinnen jedoch an, wodurch sich das Zyklusverhalten rasch normalisiert (Seki et al. 1975, Thorner et al. 1980).
Die Thyreotropinantwort auf Metoclopramid in beiden Versuchen ähnelt der von Aldosteron und Wachstumshor-

mon und bestätigt die Vermutung, daß TSH in geringem Ausmaß dopaminerg gehemmt wird (Köbberling et al. 1979, Scanlon et al. 1979). Eine klinische Relevanz scheint dieser Beobachtung zu fehlen (Köbberling et al. 1979). Die Abb. 20 versucht eine schematische Darstellung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung. Sie bestätigen den theoretisch zu fordernden Antagonismus zwischen der hormonstimulierenden Wirkung des Dopaminantagonisten Metoclopramid und der Hemmung der Hormonfreisetzung durch den Dopaminagonisten Bromocriptin.

Abb. 20 :



6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung zeigt die Wirkung einer hochdosierten Langzeittherapie (1 - 5 Jahre) mit dem Dopaminagonisten Bromocriptin bei 11 Patienten mit Akromegalie und 4 Patienten mit Prolactinom. Während, sowie 14 Tage nach Absetzen von Bromocriptin wurden Reninaktivität, Aldosteron, Wachstumshormon, Prolactin, Thyreotropin und Cortisol in Ruhe, nach Orthostase, nach Furosemid - und Metoclopramidstimulation (Dopaminantagonist)radioimmunologisch bestimmt.
Bromocriptin supprimiert die Aldosteronantwort auf Orthostase sowie Furosemid und den Reninanstieg nach Furosemid. Bei normaler Nierenfunktion erhöht es die Cortisolspiegel und Aldosteronwerte in Ruhe. Bromocriptin hemmt den Metoclopramid - induzierten Anstieg von Aldosteron und Thyreotropin und senkt die Plasmareninaktivität in Ruhe. Nur während der Bromocriptinbehandlung stimuliert Metoclopramid die PRA und, bei Patienten mit Akromegalie, die Freisetzung von Cortisol.
Bei den Patienten mit einem Prolactinom ist das Prolactin durch Bromocriptin supprimiert und zeigt keinen Anstieg nach Metoclopramid. Bei den Patienten mit Akromegalie erniedrigt Bromocriptin die Wachstumshormonwerte nach Metoclopramid.
Es zeigt sich, daß Bromocriptin ein potenter Hemmstoff der hormonstimulierenden Wirksamkeit von Metoclopramid ist. Die Aldosteronsynthese wird dopaminerg gehemmt, das Renin ist zwar dopaminerg hemmbar, wird jedoch unter normalen Bedingungen nicht durch Metoclopramid beeinflußt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ABRAMS , R.L., M.M. Grumbach, S.L. Kaplan : The Effect of Administration of Human Growth Hormone on the Plasma Growth Hormone, Cortisol, Glucose and Free Fatty Acid Response to Insulin : Evidence for Growth Hormone Autoregulation in Man.
j. Clin. Invest. 50 (1971) 940

ADAMS, E.F., M.J. Ashby, S.M. Brown, M.C. White, K. Mashiter : Bromocriptine Suppresses ACTH Secretion from Human Pituitary Tumour Cells in Culture by a Dopaminergic Mechanism.
Clin. Endocrinol. 15 (1981) 479

ALTHOFF, P.-H., M. Neubauer, R. Handzel, K. Schöffling : Application of Bromocriptine in Acromegalics - Shortterm Effects and Results of Long - Term Treatment.
Acta Endocr. (Kbh.) 80 (1975 b) Suppl. 199, 119

ALTHOFF, P.-H., M. Neubauer, R. Handzel, K. Schöffling : Untersuchungen zum Einfluß von Somatostatin und Bromocriptin (CB 154) auf die Wachstumshormonsekretion bei Akromegalen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81 (1975 a) 1515

ALTHOFF, P.-H., M. Neubauer, M. Basch, B. Böttger, K. v. Wild, K. Schöffling : Acromegaly and Bromocriptine - Results of Long - Term Treatment.
In : Treatment of Pituitary Adenomas. R. Fahlbusch and K.I. Werder (eds). Thieme - Verlag, Stuttgart 1978

ALTHOFF, P.-H., M. Neubauer, B. Böttger, M. Basch , K. Schöffling : Zur Langzeitbehandlung der Akromegalie mit Bromocriptin - Ergebnisse und Erfahrungen nach 3 Jahren Therapie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 84 (1978) 1441

ALTHOFF, P.-H., B. Böttger, C. Rossak, C. Harz, E. Jungmann, K. Schöffling : Zur Bromocriptin - Langzeittherapie der Akromegalie.
In : Pfeiffer, E.F. (Hrsg.) : Bromocriptin. Ein fachübergreifendes Therapieprinzip.
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1982

AONA, T., T. Shioji, T. Kinugasa, T. Onishi, K. Kurachi : Clinical and Endocrinological Analyses of Patients with Galactorrhea and Menstrual Disorders Due to Sulpuride or Metoclopramide.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47 (1978) 675 - 680

AUGUSTIN, H.J. :Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluß von Dopamin auf die Niere. Habilitationsschrift. Giulini Pharma (1977)

BAKIRI, F., R. Klioua, A. Rochat, W. Dimeck, M. Benmilud, M.B. Vallotton : Sheehan Syndrome : Dynamic Studies of Plasma Renin Activity (PRA).
Acta Endocr. Suppl. 243 (1981) 409

BENKER, G., K. Hackenberg, B. Hamburger, D. Reinwein : Effects of Growth Hormone Release - Inhibiting Hormone and Bromocriptine (CB 154) in States of Abnormal Pituitary Adrenal Function.
Clin. Endocrinol. (Oxf.) 5 (1976) 1187 - 1190

BESSER, G.M., J.A.H. Wass, M.O. Thorner : Acromegaly - Results of Long - Term Treatment with Bromocriptine.
Acta Endocr. 88 (1978) 187

BIRKHÄUSER, M., A.M. Riondel, M.B. Vallotton : Bromocriptine - Induced Modulation of Plasma Aldosterone Response to Acute Stimulations.
Acta Endocr. 91 (1979) 294

BIRKHÄUSER, M., A.M. Riondel, R. Gaillard, F. Mantero, M.B. Vallotton : Plasma Aldosterone Response to Acute Stimulation in Panhypopituitarism.
Acta Endocr. 97 (1981) 514

BITTNER, D.L., M.L. McCleary : The Cupric - Phenanthroline Chelats in the Determination of Monosaccharides in Whole Blood.
Amer. J. Clin. Path. 44 (1963) 423

BLAIR, M.L., I.A. Reid, W.F. Ganong : Effect of L - Dopa on Plasma Renin Activity with and without Inhibition of Extracerebral Dopa - Decarboxylase in Dogs.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 202 (1977) 209 - 215

BROWN, M. : Ultra - Micro Sugar Determinations using 2,9 dimethyl - 1,10 phenantroline hydrochloride (Neocuproine)
Diabetes 10 (1961) 60

BROWN, R.D., M. Wisgerhof, N.-S. Jiang, P. Kao, R. Hegstad : Effect of Metoclopramide on the Secretion and Metabolism of Aldosterone in Man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 (1981) 1014

CAMANNI, F., F. Massara, L. Belforte, G.M. Molinatti : Changes in Plasma Growth Hormone Levels in Normal and Acromegalic Subjects Following Administration of Bromocriptine.
J. Clin. Endocrinol. 40 (1975) 363

CAREY, R.M., M.D. Thorner, E.M. Ortt : Effects of Metoclopramide and Bromocriptine on the Renin - Angiotensin - Aldosterone System in Man.
J. Clin. Invest. 63 (1979) 727

CAREY, R.M., M.D. Thorner, E.M. Ortt : Dopaminergic Inhibition of Metoclopramide - induced Aldosterone Secretion in Man.
J. Clin. Invest. 66 (1980) 10

CLARK, B.J., E. Flückinger, D.M. Loew, J.M. Vigouret : How Does Bromocriptine Work ?
Triangle 17 (1978) 21 - 23

COGHLAN, J.P., J.R. Blair - West, D.A. Denton, D.T. Fei, R.T. Fernley, K.J. Hardy, J.G. McDougall, R. Puy, P.M. Robinson, B.A. Scoggins, R.D. Wright : Control of Aldosterone Secretion.
J. Endocr. 81 (1979) 55 P - 67 P

COHEN, H.N., I.D. Hay, J.A. Thomson, F. Logue, D.A. Ratcliffe, G.H. Beastall : Metoclopramide Stimulation : A Test of Growth Hormone Reserve in Adolescent Males.
Clin. Endocrinol. 11 (1979) 89

COHEN, S., D.W. Morris, H.J. Schoen, A.J. DiMarino : The Effect of oral and intravenous Metoclopramide on Human Lower Oesophageal Sphincter Pressure.
Gastroenterology 70 (1976) 484

CORRODI, H., K. Fuxe, T. H. Hökfelt, P. Lidbrink, U. Ungerstedt : Effect of Ergot Drugs on Central Catecholamine Neurons : Evidence for a Stimulation of Central Dopamine Neurons.
J. Pharm Pharmacol 25 (1973) 409 - 412

CUCHE, J.L., O. Kuchel, A. Barbeau, F. Boucher, J. Genest : Relationship between the Adrenergic Nervous System and Renin during Adaptation to Upright Posture : A possible Role for 3,4,- dihydroxy - phenyl - ethylamine (dopamine).
Clin. Set. (Oxf.) 43 (1972) 481 - 491

DAVIS, J.O. : The Renin - Angiotensin - Aldosterone - System
In : Kidney Hormones. J. W. Fisher
Academic Press, London / New York 1971

DEL POZO, E., R. Brun del Re, L. Varga, H. Friesen : The Inhibition of Prolactin Secretion in Man by Bromocriptine (CB 154).
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 (1972) 768 - 771

DEL POZO, E., L. Varga, H. Wyss, G. Tolis, H. Friesen, R. Wenner, L. Vetter, A. Uetterwiler : Clinical and Hormonal Response to Bromocriptine (CB 154) in the Galactorrhoea Syndromes.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 (1974) 18 - 26

DEL POZO, e., A. Darragh, I. Lancranjan, D. Ebeling, P. Burmeister, F. Buhler, P. Marbach, P. Braun : Effect of Bromocriptine on the Endocrine System and Fetal Development.
Clin. Endocrinol. Suppl. 6 (1977) 47s - 55s

DENTON, D.A., J.R. Blair - West, J.P. Coghlan, B.A. Scoggins, R.D. Wright : Gustatory - Alimentary Reflex Inhibition of Aldosterone Hypersecretion by the Autotransplanted Adrenal Gland of Sodium Deficient Sheep.
Acta Endocr. 84 (1977) 119 - 132

DOLPHIN, A., P. Jenner, C.D. Marsden, C. Pycock, D. Tarsy : Pharmacological Evidence for Cerebral Dopamin Receptor Blockade by Metoclopramide in Rodents.
Psychopharmacologica. 41 (1975) 133 - 138

EDWARDS, C.R.W., M.O. Thorner, P.A. Miall, E.A.S. Al - Dujaili, J.P. Hanker, G.M. Besser : Inhibition of the Plasma Aldosterone Response to Frusemide by Bromocriptine.
Lancet II (1975) 903

ESKILDSEN, P.C., H.-H. Parving, C.E. Mogensen, J.S. Christiansen : Kidney Function in Acromegaly.
Acta Med. Scand. Suppl. 79 (1979) 624

FANG, V.S., D.A. Zimo, R. Byyny : Pituitary Response to Metoclopramide in the Rat.
J. Endocr. 74 (1977) 155

FUXE, k., H. Corrodi, T, Hökfelt, P. Lidbrink, U. Ungerstedt : Ergocornine and Bromocriptine. Evidence for Prolonged Dopamine Receptor Stimulation.
Med. Biol. (Helsinki) 52 (1974) 121 - 132

FUXE, K., B.B. Fredholm, S.O. Ögren, L.F. Agnati, T. Hökfelt, I.A. Gustafsson : Pharmacological and Biochemical Evidence for the Dopamine Agonistic Effect of Bromocriptine.
Pharmacology 88 (1978) 27 - 56

GONONG, W.F. : Medizinische Physiologie,Springer Verlag, Berlin / Heidelberg / New York

GOLDBERG, L.I. : Dopamine : The different Catecholamine. In : Schröder : Dopamin.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1975) 1 - 11

GONZALES - RASCHE, E. : Update : Pituitary Tumour. Regression with Bromocriptine Therapy.
Jama 244 (1980) 1535

GROSS, F. : Renin und Hypertensin, Physiologische oder Pathologische Wirkstoffe ?
Klin. Wschr. 36 (1958) 693 - 706

HABER, E., T. Koerner, L.B. Page, B. Kliman, A. Purnode : Application of a Radioimmunoassay for Angiotensin II to the Physiologic Measurements of Plasma Renin Activity in normal Human Subjects.
J. Clin. Endocrinol. 29 (1969) 1349 - 1355

HAY, A.M. : The Mechanism of Action of Metoclopramide.
Gut 16 (1976) 403

HEALY, D.L. and H.G. Burger : Sustained Elevation of Serum Prolactin by Metoclopramide : A Clinical Model of Idiopathic Hyperprolactinemia.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46 (1978) 709 - 714

HIERHOLZER, K.L., M. Wiederholt, H. Holzgreve, G. Giebisch, R.M. Klose, E.E. Windhager : Micropuncture Study of Renal Transtubular Concentration Gradients of Sodium and Pottassium in Adrenalectomized Rats.
Pflüger Arch. ges. Physiol. 285 (1965) 193 - 210

IKKOS, D., H. Ljunggren. R. Luft : Glomerular Filtration Rate and Renal Plasma Flow in Acromegaly.
Acta Endocrinol. 21 (1956) 226

JAX, W., K. Hofmann, E. Schröder : Die Wirkung von Dopamin auf die Renin- bzw. Reninsubstratkonzentration.
In : Dopamin. Schröder, R. (Ed.)
F.K Schattauer Verlag, Stuttgart / New York (1975)

JENNER, P., P.N.C. Elliott, A. Clow, C. Feavill, C.D. Marsden : A Comparison of in Vitro and in Vivo Dopamine Receptor Antagonism Produced by substituted Benzamide Drugs.
J. Pharmacol. 30 (1978) 46 - 48

JENNER, P., C.D. Marsden, E. Peringer : Behavioral and Biochemical Evidence for Cerebral Dopamine Receptor Blockade by Metoclopramide in Rodents.
Br. J. Pharmacol. 54 (1975) 275 P - 276 P

JESKE, W. : The Effect of Metoclopramide, TRH and L - Dopa on Prolactin Secretion in Pituitary Adenoma and in Functional Galactorrhoea Syndrome.
Acta Endocrinol. 91 (1979) 385

JUNGMANN, E., A. Ackermann, C. Panijel - Rath, K. Schöffling : Aspekte zur Regulation der Aldosteron - Sekretion.
Med. Klinik 77 (1982) 272 - 275

JUNGMANN, E. und K. Schöffling : Akathisia and Metoclopramide.
Lancet II (1982) 21

JUSTIN - BESANÇON, L., C. Laville, M. Thommet : Le Metoclopramide et ses Homologue, Introduction a leur Etude Biologique.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 258 (1964) 4384 - 4386

KENNEDY, A.L., B. Sheridan, D.A.D. Montgomery : ACTH and Cortisol Response to Bromocriptine and Results of Long - Term Therapy in Cushing's Disease.
Acta Endocrinol. 89 (1978) 461

KÖBBERLING, J., A. Darragh, E. Del Pozo : Chronic Dopamine Receptor Stimulation using Bromocriptine : Failure to Modify Thyroid Function.
Clin. Endocrinol. 11 (1979) 367

KRIEGER, D.T. : Physiopathology of ACTH Secretion.
In : Tolis, G., F. Labrie, J.B. Martin, F. Naftolin (Eds.) : Clin. Neuroendocr. Raven Press, New York (1979)

LAMBERTS, S.W.J., J.C. Birkenhager : Effect of Bromocriptine in Pituitary - dependent Cushing's Syndrome.
J. Endocrinol. 70 (1976) 315 - 316

LAMBERTS, S.W.J., J.G.M. Klijn, M. de Quijada, H.A.T. Zimmermans, P. Uitterlinden, F.H. de Jong, J.C. Birkenhäger : The Mechanism of suppressive Action on Adrenocorticotropin Secretion in Patients with Cushing's Disease and Nelson's Syndrome.
J. Clin. Endocrinol. 51 (1972) 307 - 311

LUIZZI, A., P.G. Chiodini, L. Botalla, G. Cremascoli, F. Silvestrini : Inhibitory Effect of L - Dopa on Growth Hormone Release in Acromegalic Patient.
J. Clin. Endocrinol. 35 (1972) 941

MANTERO, F., M. Gion, D. Aramanim, C. Opocher : Effect of Bromocriptine on Plasma Aldosterone in Primary Aldosteronism.
Acta Endocr. 85 (1977) Suppl. 212 94

MERRIAM, G.R., L. Baer : Adrenocorticotropin Deficiency : Correction of Hyponatriemia and Hypoaldosteronism with Chronic Glucocorticoid Therapy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50 (1980) 10

MIYAI, K., T. Onishi, M. Hosokawa, K. Ishibashi, Y. Kumahara : Inhibition of Thyreotropin and Prolactin Secretions in Primary Hypothyroidism by Bromocriptine.
J. Clin. Endocrinol. 39 (1974) 391

Molinatti, G.M., F. Marsara, F. Pennisi, G.A. Scaseleati,

E. Strumia, L. Vancheri : Radioimmunoassay of Growth Hormone.
J. Nucl. Biol. Med. 13 (1969) 26

NILSSON, A. und Hökfeldt, B. : Effect of Dopamine Agonist Bromocriptine on Blood Pressure, Catecholamines and Renin Activity in Acromegalics at Rest, Following Exercise and during Insulin induced Hypoglycemia.
Acta Endocr.(Suppl. 216) 83 (1978)

NEEB, G. und U. Grabner : Metoclopramid.
Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978) 1572

NORBIATO, G., M. Bevilaqua, L. Raggi, F. Micossi, C. Moroni : Metoclopramide Increases Plasma Aldosterone Concentration in Man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45 (1977) 1313

NOTH, R.H., R.U. McCallum, C. Contino, J. Havelick : Tonic Dopaminergic Suppression of Plasma Aldosterone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 (1980) 64 - 69

ODELL, D. : Radioimmunoassay of Thyreotropin in Human Serum.
J. Clin. Endocrinol. 25 (1965) 1179

OPARIL, S. and E. Haber : The Renin - Angiotensin System.
N. Engl. Med. 291 (1974) 389 - 401, 457 - 466

PERINGER, E., P. Jenner, I.M. Donaldson, C.D. Marsden : Metoclopramide and Dopamine Receptor Blockade. Neuropharmacology 15 (1976) 463 - 469

PRATT, J.H., A. Ganguly, C.A. Parkinson, M.H. Weinberger : Stimulation of Aldosterone Secretion by Metoclopramide in Humans : Apparent Independence of Renal and Pituitary Mediation. Metabolism. 30 (1981) 129 - 134

REUTER, A.M., F. Kennes, Y. Greveart, P. Franchimont : Homologous Radioimmunoassay for Human Prolactin. Int. J. Nucl. Med. Biol. 3 (1976) 21

SACHS, L. : Angewandte Statistik. Springer Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 1978

SCANLON, M.F., D.R. Weightman, D.J. Shale, B. Mora, M. Heath, M.H. Snow, M. Lewis, R. Hall : Dopamine a Physiological Regulator of Thyreotropin (TSH) Secretion in Normal Man. Clin. Endocrinol. 10 (1979) 7

SCHWINN, G., H. Dirks, C. McIntosh, J. Köbberling : Metabolic and Clinical Studies on Patients with Acromegaly Treated with Bromocriptine over 22 Month. Europ. J. Clin. Invest. 7 (1977 a) 102

SEKI, K., M. Seki, T. Okumura : Effect of CB 154 on Serum Follicle Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone and Prolactin in Women with the Amenorrhoea - Galactorrhoea - Syndrome. Acta Endocr. 79 (1975) 25

SOWERS, J.R., A.S. Brickman, D.K. Sowers, G. Berg : Dopaminergic Modulation of Aldosterone Secretion in Man is Unaffected by Glucocorticoids and Angiotensin Blockade. J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 (1981) 1078

STAHNKE, N., H. Nowakowski, D. Schrader : ACTH Secretion in Cushing's Disease and Nelson's Syndrome.
Acta Endocr. Suppl. 225 (1979) 58

THORNER, M.O., G.M. Besser, C. Hagen, A.S. McNeilly : Long - Term Treatment Of Galactorrhoea and Hypogonadism with Bromocriptine.
Brit. Med. J. II (1974) 419

THORNER, M.O., G.M. Besser, A. Jones, J. Dacie, A.E. Jones : Bromocriptine Therapy of Female Infertility - A Report of Thirteen Pregnancies.
Brit. Med. J. II (1975) 694

THORNER, M.O. and G.M. Besser : Successful Treatment of Acromegaly with Bromocriptine.
Postgrad. Med. J. 52 (1976) 71

THORNER, M.O. and G.M. Besser : Hyperprolactinaemia and Gonadal Function : Results of Bromocriptine Treatment.
In : Prolactin and Human Reproduction. Eds. : P.G. Crosignani and C. Robyn
Academic Press, London 1977

THORNER, M.O. and G.M. Besser : Bromocriptine Treatment of Hyperprolactinaemic Hypogonadism.
Acta Endocr. Suppl. 216 88 (1978) 131 - 146

THORNER, M.O., A. Chait, M. Aitken, G. Benker, S.R. Bloom, C.H. Mortimer, P. Sanders, A.S. Mason, G.M. Besser : Bromocriptine Treatment of Acromegaly.
Brit. Med. J. I (1975) 299

THORNER, M.O., E. Flückinger, D.B. Calne : Bromocriptine - A Clinical and Pharmacological Review.
Raven Press, New York 1980

DEGLI UBERTI, E.C., B.L. Fabbri, A.R. Margutti, C.M. Fersini, R. Pansini : Effect of Bromocriptine on the Control of Plasma Aldosterone Diurnal Variation in Normal Supine Man.
Hormone Res. 10 (1979) 64 - 78

VANDER, A.J. : Control of Renin Release.
Physiol. Rev. 47 (1967) 359 - 382

WASS, J.A.H., M.O. Thorner, D.V. Morris, L.H. Rees, A.S. Mason, A.E. Jones, G.M. Besser : Long - Term Treatment of Acromegaly with Bromocriptine.
Brit. Med. J. I (1977) 875

WASS, J.A.H., P.J.A. Moult, M.O. Thorner, J.E. Dalie, M. Charles - Worth, A.E. Jones, G.M. Besser : Reduction of Pituitary Tumour Size in Patients with Prolactinomas and Acromegaly Treated with Bromocriptine with or without Radio - Therapy.
Lancet II (1979) 66

WHITFIELD, L., J.R. Sowers, M.L. Tuck, M.S. Golub : Dopaminergic Control of Plasma Catecholamine and Aldosterone Responses to Acute Stimuli in Normal Men.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 (1980) 724

WINKELMANN, W., B. Allolio, D. Heesen, F.X. Hipp, R. Mies : Remission of Cushing's Syndrome with Hypersecretion of ACTH and Prolactin during Bromocriptine Therapy.
Acta Endocr. Suppl. 240 96 (1981) 63

WILLIAMS, G.H., L.I. Rose, R.D. Cluhy, J.F. Dingman, D.P. Lauler : Aldosterone Response to Sodium Restriction and ACTH Stimulation in Panhypopituitarism.
J. Clin. Endocrinol. 32 (1971) 27

8.1.

Tabelle A : Klinische Daten der untersuchten 11 Patienten mit Akromegalie und 4 Patienten mit Prolactinom

Initialen :	w/m	Alter (J)	Dauer der Erkrankung (J)	Vorbehandlung	Dosis von Bromocriptin (mg)	Begleitmedikation
	Akromegalie					
E.B.	w	54	15	R	35	SH
H.B.	w	50	4	R	25	
M.E.	m	39	9	O	15	C
K.H.	w	37	4	O	15	SH, C
P.K.	w	19	2	2 x O, R	15	SH, C
M.N.	w	36	11	O, R	15	SH, C
G.O.	w	70	9	-	15	
K.R.	m	53	8	O, R	15	
K.S.	w	49	5	O	15	
A.S.	w	55	11	-	15	
G.W.	w	57	16	O, 2 x R	15	SH, C
	Prolactinom					
U.E.	w	33	3	O	5	SH, C
H.J.	m	64	10	2 x O	10	SH, C, T
H.-J.K.	m	34	4	O	45	SH, C, T
E.T.	w	46	1	O	2,5	SH, C

Abkürzungen : SH = Schilddrüsenhormon, C = Cortison^{R}, T = Testosteron, R = Bestrahlung, O = Operation

8.2. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

ACTH	-	Adrenocorticotropes Hormon
K^+	-	Kalium
Na^+	-	Natrium
NNR	-	Nebennierenrinde
PRA	-	Plasmareninaktivität
TSH	-	Thyreotropin
$\tilde{x}$	-	Medianwert
$s\tilde{x}$	-	Standartfehler des Medianwertes

LEBENSLAUF

geb. am 20. 2. 1957 in Bad Homburg v.d.H.
Vater : Heinrich Albus, Mathematiklehrer
Mutter : Margarete Albus, geb. Schelberg, Hausfrau
1963 - 67 Volksschule Oberstedten
1967 - 75 Humboldtschule Bad Homburg
1975 Abitur
1976 - 82 Studium der Humanmedizin an der J.W. Goethe - Universität in Frankfurt / M.
1978 Ärztl. Vorprüfung
1979 1. Abschn. d. Ärztl. Prüfung
1981 2. Abschn. d. Ärztl. Prüfung
1982 3. Abschn. d. Ärztl. Prüfung und Approbation
Seit Juli 1982 arbeite ich als Assistenzärztin in der Abtl. für Anästhesiologie und Wiederbelebung am Stadtkrankenhaus in Offenbach.

Obersussel 6 12 82

Feldstrasse 19
6370 Oberursel 4

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann-Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel :

Die Wirkung von Bromocriptin auf Plasmareninaktivität und Aldosteronsekretion bei Patienten mit Akromegalie und Prolactinom

im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Professor Dr. K. Schöffling mit Unterstützung von Herrn Dr. E. Jungmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in - und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Obernhausen 6.12.82

Unterschrift